

A DIGESTÃO DOS CARBOIDRATOS NA INTOLERÂNCIA À LACTOSE



Caso clínico

Uma mulher de origem hispânica, de 48 anos de idade, apresentava queixas de distensão abdominal, flatulência e diarreia episódicas há um ano. Esses sintomas ocorriam de 30 minutos a 4 horas após as refeições. Ela não se recordava de fatores agravantes, mas lembra que se sentia melhor pela manhã antes de começar a se alimentar. Um jejum de 8 horas era suficiente para provocar um completo alívio de todos os sintomas.

Não havia outras queixas clínicas correlatas. Relatava apenas que nos últimos 15 anos apresentava dor na região lombar atribuída à osteoporose. Há um ano, seu médico a aconselhara a ingerir três xícaras de leite por dia, para aumentar sua ingestão diária de cálcio (caso clínico relatado em Woodfin e Arora, 1997).

Fundamentação bioquímica

Algumas doenças do aparelho digestório são devidas a defeitos no processo da digestão dos carboidratos. Nesse caso clínico, estamos analisando uma delas (a intolerância à lactose), entidade clínica que pode afetar mais da metade da população da Terra.

Digestão e absorção dos carboidratos

A digestão dos carboidratos da dieta começa na boca e continua no duodeno pela ação das *amilases* salivar e pancreática (ver esquema na **Fig. 6.1** e a partici-

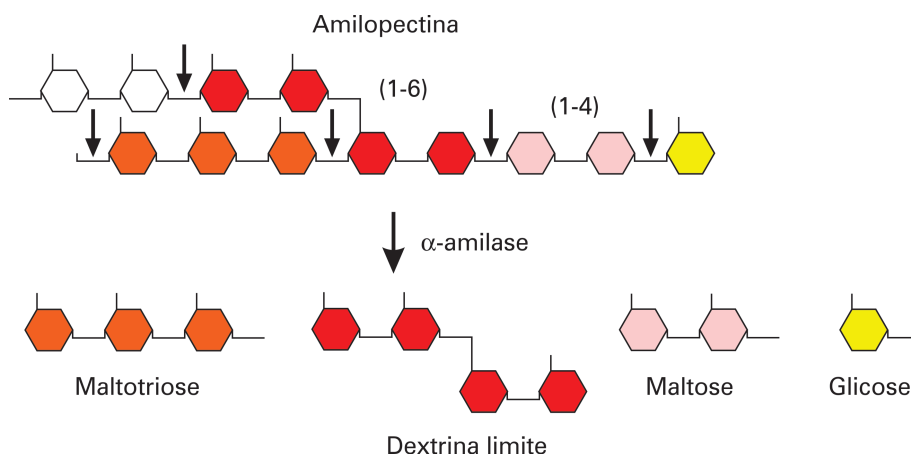


Figura 6.1. Digestão dos polissacarídeos da dieta pela ação das amilases.

pação da *amilase* pancreática no caso clínico: “A cascata dos zimogênios pancreáticos na pancreatite aguda”).

Os principais produtos da ação das *amilases*: os **dissacarídeos** continuam a ser digeridos no intestino delgado através de enzimas específicas situadas na membrana da mucosa intestinal. Essas enzimas catalisam as seguintes reações:

- (a) $\text{Isomaltose} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow 2 \text{ D-Glicose}$
isomaltase
- (b) $\text{Maltose} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow 2 \text{ D-Glicose}$
maltase
- (c) $\text{Sacarose} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{D-Glicose} + \text{D-Frutose}$
sacarase
- (d) $\text{Lactose} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{D-Glicose} + \text{D-Galactose}$
lactase

Dessas enzimas digestivas a que está envolvida na intolerância à lactose é a *lactase*. Seu gene é constituído de 17 íntrons ocupando 55kb do genoma e uma porção regulatória situada a montante da extremidade 5’ (**Fig. 6.2A**).

A *lactase* (**Fig. 6.2B**) é uma glicoproteína de membrana sintetizada na forma de um precursor inativo de 1.927 aminoácidos (prolactase), que é inicialmente

INTOLERÂNCIA À LACTOSE

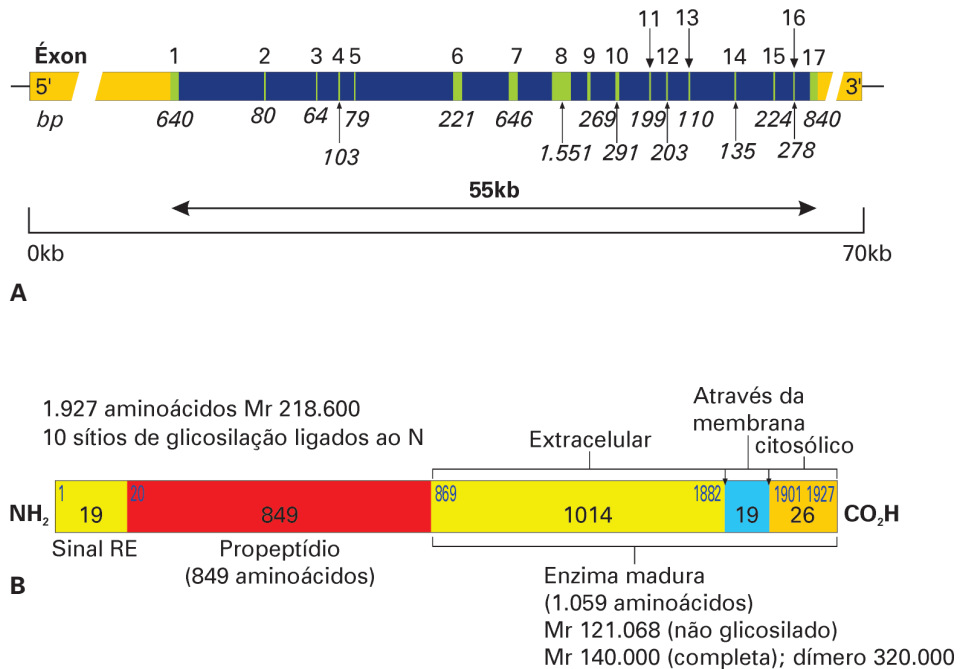


Figura 6.2. Esquema do gene (A) e da estrutura da prolactase (B) (retirado de Campbell et al., 2009).

transferido ao RE através de um peptídeo sinal de 19 aminoácidos e posteriormente processado tanto proteoliticamente (para a exclusão de 849 aminoácidos de sua porção aminoterminal) quanto para receber açúcares (Campbell et al., 2009). Os 1.059 aminoácidos restantes (da enzima ativa) distribuem-se da seguinte forma: 26 na parte citosólica, 19 atravessam a bicamada lipídica e a maior parte da molécula (1.014 aminoácidos) está voltada para a luz intestinal, onde, na forma de um dímero da enzima, hidrolisa a lactose (Fig. 6.3).

As outras dissacaridases (*isomaltase*, *maltase* e *sacarase*) são glicoproteínas semelhantes à lactase, que também se localizam na superfície da membrana das vilosidades intestinais, onde atuarão sobre seus substratos dissacarídeos produzindo galactose, glicose e frutose a serem absorvidas pelo organismo.

Pelo menos três sistemas de transporte de monossacarídeos (ver Hopfer, 2006 e também Fig. 6.3) são conhecidos: (a) um transportador que capta a glicose e a galactose juntamente com o íon Na⁺ na luz do trato intestinal para dentro do enterócito (SGLT1); (b) um transportador de frutose independente do íon Na⁺ (GLUT5); e um terceiro transportador (c) GLUT2 que está presente no lado oposto do enterócito (voltado para os capilares que banham as vilosidades) e que é usado pelos três açúcares para chegarem ao meio interno.

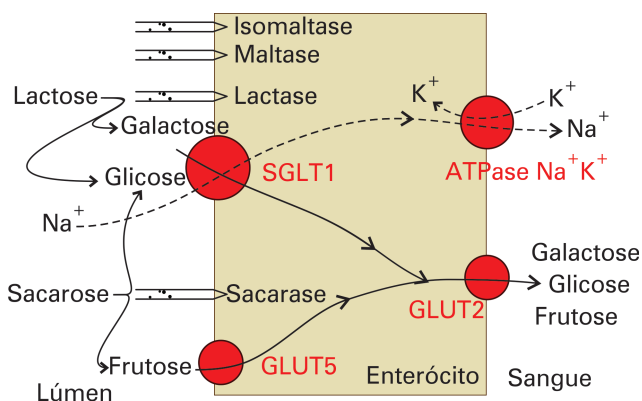


Figura 6.3. Digestão dos dissacarídeos e absorção das hexoses pela mucosa intestinal.

Digestão anormal dos dissacarídeos

Deficiências de várias dissacaridases são descritas na literatura médica como **intolerâncias a cada um dos seus dissacarídeos** (Semenza et al., 2002). Todas elas acumulam um determinado dissacarídeo no trato intestinal que, não sendo absorvido, produzirá uma série de sintomas que será comum a todas essas doenças, independente da dissacaridase que estiver defeituosa.

Fisiopatologia da intolerância à lactose

Há 2.000 anos, Galeno relatava que o leite possuía um efeito catártico (diarreico) e poderia produzir outros sintomas gastrointestinais. Só no final do século XIX se demonstrou em cães que a **lactose** (o açúcar do leite) era o agente causador de diarreia osmótica devido à deficiência da atividade lactásica. Essa enzima era encontrada no intestino delgado de uma variedade de animais jovens, mas raramente estava presente em animais adultos. Essa observação foi posteriormente estendida aos humanos no meio do século XX.

Hoje sabemos que, durante o desenvolvimento humano, a atividade lactásica começa a aparecer no feto nos últimos meses da gestação, atingindo um pico no recém-nascido, persistindo em níveis altos até o desmame. Depois do desmame, declina lentamente a níveis extremamente baixos (em geral a 10% dos valores encontrados nas crianças), entre 10 e 20 anos de idade, dependendo do grupo étnico. Esse padrão de expressão do gene da *lactase*, que termina por apresentar uma **hipolactasia** (quantidade pequena de *lactase*) no adulto, está presente em

Quadro 6.1. Porcentagem de adultos com hipolactasia em diversos grupos étnicos.

| Grupo étnico | % da população |
|--|----------------|
| Chinês | > 90 |
| Japonês | > 90 |
| Indianos | > 80 |
| Africanos | > 75 |
| Americanos (índios) | > 70 |
| Sul-americanos | > 50 |
| Espanhóis, gregos, italianos | > 40 |
| Americanos (total de adultos) | 30 |
| Europeus nórdicos | 10 |
| Crianças com idade inferior de 2 anos (qualquer grupo) | 0-20 |
| Crianças entre 2 e 10 anos | 0-40 |

cerca de 70% dos habitantes da Terra e é considerado a manifestação selvagem (*wild-type*) do gene. Ver a distribuição da hipolactasia nos diversos grupos étnicos, no **Quadro 6.1**.

A hipolactasia é encontrada principalmente em indivíduos de origem asiática, mediterrânea (africanos e europeus) e indígenas americanos. Nos adultos desses grupos étnicos, uma dieta rica em lactose (mais de duas xícaras de leite/dia), por causa da deficiência relativa da *lactase* na mucosa do trato intestinal, acumulará grande parte do açúcar não digerido na luz do intestino grosso onde provocará: (a) retenção osmótica da água na luz intestinal, que levará à **diarreia** e (b) formação de ácidos e gases (através da fermentação pelos microrganismos da flora intestinal) (**Fig. 6.4**) que provocará **cólicas, flatulência e borborismo** (ruído intestinal produzido pela movimentação da água e gases). Esses sintomas gastrointestinais, apesar de serem muito comuns e potencialmente poderem atingir a maior parte da população da Terra, constituem um quadro clínico definido: a **intolerância à lactose** que, por produzir grandes transtornos ao paciente, deve ser tratada (Buller e Grant, 1990; Lomer et al., 2008; Osgood e Johnson, 2007; Suchy et al., 2010).

Um quadro clínico semelhante será também apresentado em casos de **gastroenterites virais** (mesmo em crianças que por sua idade ainda deveriam possuir altos níveis de lactase), porque as células da mucosa do intestino delgado ao serem infectadas pelos vírus propiciam que eles acabem se multiplicando e produzindo extensa lise celular, o que provocará **deficiência secundária da lactase**. A terceira possibilidade de deficiência da *lactase*, o **defeito congênito** (desde o nascimento), também existe, mas é raramente encontrada.

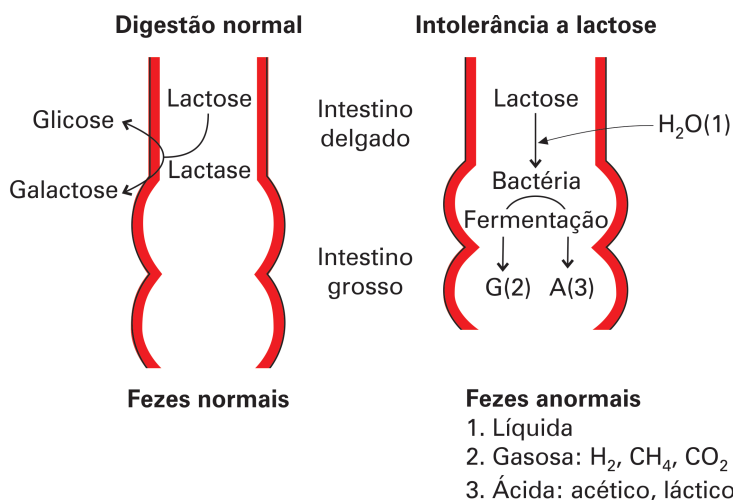


Figura 6.4. Gênese dos sintomas da intolerância à lactose.

Diagnóstico

Observando-se a **Fig. 6.4**, que descreve a fisiopatologia da intolerância à lactose, pode-se deduzir facilmente como detectar o aparecimento de um caso clínico da doença. Isso poderá ser feito dosando-se diretamente a *lactase* em uma *biópsia da mucosa intestinal*. Essa dosagem raramente é realizada, a não ser em clínicas muito especializadas envolvidas em algum tipo de investigação clínica, por causa do caráter altamente invasivo do exame. Dessa forma, o diagnóstico da diminuição da lactose, na maioria das vezes, é realizado indiretamente.

Após ingestão padronizada de até 50g de lactose (2g por quilo de peso do paciente), podem-se detectar: (a) pequeno aumento (< de 20%) nos valores da glicose sanguínea em relação aos valores apresentados antes da ingestão, contrastando com o amplo aumento observado se a digestão da lactose no paciente for normal; (b) acúmulo de lactose não hidrolisada nas fezes do paciente; e (c) sua principal consequência, o aumento da atividade fermentativa bacteriana no colo intestinal. Os principais produtos da fermentação são a produção de ácidos como o ácido láctico (diminuindo o pH das fezes) e dos gases H₂, CH₄ e CO₂, que acabarão sendo eliminados no ar expirado. Com exceção do CO₂, que também é produzido pelas nossas células, o H₂ e o CH₄ são produtos bacterianos específicos que se acumulam no trato intestinal e são eliminados também pelo ar expirado. Uma amostra desse ar é analisada por cromatografia gasosa, sendo que qualquer aumento acima de 20ppm (em relação aos valores do gás expirado antes da ingestão) é considerado indicativo de atividade fermentativa aumentada.

Pode-se também considerar o aparecimento dos principais sintomas da intolerância à lactose durante a realização da prova de sobrecarga do açúcar como uma evidência diagnóstica adicional. Entretanto, a prova diagnóstica mais usual nos casos de intolerância à lactose é a **terapêutica**, ou seja, a melhora dos sintomas pela simples retirada da lactose da dieta.

Persistência de níveis altos de *lactase* na mucosa intestinal de adultos

Indivíduos de origem eslávica e anglossaxônica (ver **Quadro 6.1**) apresentam níveis elevados de *lactase* na mucosa intestinal durante toda a vida e raramente apresentam o quadro de intolerância à lactose. Esse comportamento (a **persistência da *lactase***) é considerado hoje uma mutação do tipo selvagem da enzima, pois o comportamento usual é a hipolactasia, também apresentado por outros mamíferos durante sua fase adulta. Mutações independentes, primeiro identificadas nos países nórdicos e depois na África, localizadas na região a montante do gene da *lactase* (**Fig. 6.2A**), são as responsáveis pela persistência da enzima nos adultos desses grupos étnicos. No grupo nórdico, duas mutações foram descritas: uma simples substituição de um nucleotídeo na posição –13.910 (distante do início do gene da *lactase*) de C/C (nos alelos homocigotos, com comportamento selvagem) para C/T ou T/T foi considerada suficiente para manter a persistência da *lactase* nos adultos europeus (Enattah et al., 2002; Swallow, 2003). Uma segunda mutação, também de um único nucleotídeo, foi descrita na posição –22.018. Entretanto, nesse caso ainda não há evidência funcional que comprove os achados de correlação estatística entre a persistência da *lactase* e a presença da mutação.

No segundo grupo étnico (o africano), foram recentemente detectadas mutações em três posições próximas da região –13.910, encontradas no grupo nórdico. Elas estão situadas nas posições –14.010 (G/C), –13.915 (T/G) e –13.907 (G/C) (Tishkoff et al., 2007). Todas essas mutações estão localizadas dentro do íntron 13 do gene MCM6, uma *helicase*, que funciona como uma região potenciadora (*enhancer*) para o gene da *lactase*. Essas regiões reguladoras aparentemente receberiam informações oriundas do estado de desenvolvimento do organismo, que acabariam por inibir a expressão da *lactase* nos adultos. Com as mutações, a informação deixa de ser recebida e o gene continuaria a ser expresso. Como essas mutações europeias e africanas surgiram em regiões criadoras de gado leiteiro, o leite representaria uma forte pressão evolutiva para selecionar as mutações que pudessem (pela persistência da expressão do gene da *lactase*) be-

neficiar a população da área com um alimento barato e de boa qualidade nutricional. O fato de essas mutações não serem idênticas, mas assemelhadas, indicaria o caráter convergente dessa adaptação na evolução desses grupos étnicos.

Intolerância à lactose e outras doenças

Um tipo de intolerância à lactose, sua **forma sistêmica**, é descrita e, aparentemente, acometeu um dos pacientes mais famosos da história: Charles Darwin (Campbell e Matthews, 2005). Em carta enviada ao seu pai (e médico), Darwin descrevia como começavam os sintomas que o afligiram por mais de 40 anos: “O mal-estar começa usualmente duas horas depois de uma refeição”. Na época em que a carta foi escrita, a doença ainda não havia sido descrita e Darwin morreu sem saber do que sofria. Entretanto, lendo seus relatos, que ele enviou a mais de 20 médicos diferentes, sabemos que, além dos sintomas intestinais comuns na intolerância à lactose, Darwin apresentava sintomas sistêmicos (náuseas, vômitos, dores de cabeça, musculares e de articulações...), possivelmente desencadeados pela presença de toxinas bacterianas produzidas no intestino e lançadas na circulação. Estima-se que normalmente no intestino grosso de um único indivíduo existam 10^{14} células bacterianas, ou seja, cerca de 100 vezes o número das células do próprio organismo que as hospedam. Esse número pode aumentar (ou sua composição bacteriana ser alterada) pela presença da lactose no trato intestinal. Isso, eventualmente, aumentaria a produção de toxinas para o surgimento do(s) sintoma(s) sistêmico(s) distinto(s) dessa e de outras doenças. Essa interpretação de Campbell et al. (2009) seria uma espécie de ressurreição de uma velha teoria, originalmente formulada por Ellie Metchnikoff (1845-1916), que atribuía à “putrefação bacteriana intestinal a causa de muitas doenças”. Não foi por essa teoria que Metchnikoff ganhou o Prêmio Nobel de Medicina de 1902 (ele estudou o processo da fagocitose), mas... De qualquer forma um alento a essa hipótese de Metchnikoff foi o esclarecimento da causa de muitas úlceras gástricas serem devidas a toxinas produzidas pelo *Helicobacter pylori*. Esses estudos propiciaram aos cientistas Warren e Marshall o Prêmio Nobel de Medicina em 2005 (Warren, 2005).

Voltando à história do Darwin, é curioso que o pai da teoria da evolução em seu livro famoso aborda apenas a evolução das outras espécies que não a humana. Só em trabalhos posteriores Darwin começou a analisar alguns aspectos da evolução humana. E neles jamais imaginou que a ingestão do leite poderia exercer forte pressão evolutiva no homem, a ponto de selecionar variantes capazes de manter inalterada a expressão da *lactase* durante o desenvolvimento, propiciando inúmeros benefícios a essas populações. O lado irônico da história é

Darwin jamais ter imaginado que o melhor exemplo da teoria da evolução na espécie humana estaria relacionado exatamente com a doença que o atormentava por quase meio século.

A associação entre a persistência da *lactase* e outras doenças, especialmente a **diabetes melito**, aparece de maneira marcante em vários estudos epidemiológicos realizados na Finlândia e na Sardenha (Enattah et al., 2004; Meloni et al., 2001). Embora esses estudos ainda sejam inconclusivos, o fato é que as altas taxas de persistência da expressão do gene da *lactase*, o alto consumo de leite e a alta incidência de diabetes nessas populações correm paralelamente e necessitam de uma investigação mais aprofundada para se comprovar alguma relação causal entre elas.

Tratamento

A paciente descrita neste caso clínico tinha originalmente osteoporose e em decorrência de uma recomendação terapêutica que recebera do seu médico (ingerir 3 xícaras de leite ao dia para se abastecer de Ca^{2+}) apresentou intolerância à lactose. Essa recomendação segue uma linha geral patrocinada pelas associações rurais americanas de aconselhar um alto consumo de produtos derivados do leite (veja em outro local deste texto o caso clínico: “Distúrbios da regulação metabólica na obesidade”). Na verdade, ainda não está suficientemente esclarecido que apenas a ingestão de altas quantidades de cálcio combata a osteoporose. Exercícios físicos, ingestão de vitamina D e reposição hormonal nas mulheres parecem ser tão ou mais relevantes que o próprio cálcio. De qualquer forma (especialmente neste caso clínico), o leite deve ser totalmente retirado da dieta da paciente e substituído por outras dietas que contenham Ca^{2+} (**Quadro 6.2**).

Apenas nos casos em que o paciente insistir em consumir produtos lácteos, outros produtos derivados do leite podem ser usados (**Quadro 6.3**). De maneira

Quadro 6.2. Alimentos ricos em Ca^{2+} .

| Fonte | Quantidade de cálcio (mg) |
|---|---------------------------|
| Leite (1 xícara) | 291 |
| Couve (1 xícara, cozida) | 358 |
| Figo desidratado (10 médios) | 269 |
| Espinafre (1 xícara, cozido) | 244 |
| Feijão-branco (1 xícara, cozido) | 128 |
| Brócolis (1 xícara, cozido) | 94 |

Quadro 6.3. Conteúdo de lactose em produtos derivados do leite.

| Alimento | Porção | Conteúdo aproximado de lactose (g) |
|----------------------------|----------------------|------------------------------------|
| Leite integral | 1 xícara | 11 |
| Leite desnatado | 1 xícara | 12 |
| Queijo pasteurizado | 1 fatia média | 0,5 |
| Queijo mussarela | 1 fatia média | 0,8 |
| Queijo cremoso | 1 colher | 0,8 |
| Iogurte | 1 xícara | 17 |
| Sorvete de baunilha | 1 taça | 10 |

geral, os pacientes aceitam bem os queijos (que possuem baixos níveis de lactose) e os iogurtes (que apesar de possuírem altas taxas de lactose são mais tolerados que o próprio leite), talvez devido à presença de microrganismos vivos que trariam consigo a enzima bacteriana capaz de hidrolisar a lactose.

O mais difícil nessa terapêutica de reeducação alimentar é controlar os teores de “lactose escondida” nos alimentos que não trazem sua composição nas embalagens. É o caso dos bolos, doces, bolachas e massas.

Questões

- 1 Por que essa paciente ao ser tratada de osteoporose apresentou um quadro de intolerância à lactose? Qual seria o melhor tratamento para ela?
- 2 Explique as bases fisiopatológicas dos principais sintomas apresentados pela intolerância à lactose.
- 3 Por que pacientes com gastroenterites graves também apresentam os sintomas de intolerância à lactose?
- 4 Analisando a gênese dos sintomas da intolerância à lactose (ver Fig. 6.4), como poderia ser confirmado o diagnóstico dessa doença?

Bibliografia

- Buller HA, Grant RG. Lactose intolerance. *Annu Rev Med* 1990;41:141-148.
- Campbell AK, Matthews SB. Darwin's illness revealed. *Postgrad Med J* 2005;81(954):248-251.
- Campbell AK, Waud JP, Matthews SB. The molecular basis of lactose intolerance. *Sci Prog* 2009;92(3-4):157-202.
- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002;30(2):233-237.
- Enattah NS, Forsblom C, Rasinpera H, Tuomi T, Group PH, Järvelä I and the FinnDiane Study Group. The genetic variant of lactase persistence C (-13910) T as a risk factor for type I and II diabetes in the Finnish population. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(9):1319-1322.
- Hopfer U. Digestion and absorption of basic nutritional constituents. In Devlin TM (ed). *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. 6th ed. USA: Wiley-Liss, Hoboken NJ. 2006. p. 1037-1070.
- Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice — myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:93-103.
- MedlinePlus. Lactose intolerance. Disponível em <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000276.htm>
- Meloni GE, Colombo C, La Vecchia C, Pacifico A, Tomasi P, Ogana A, Marinaro AM, Meloni T. High prevalence of lactose absorbers in northern Sardinian patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2001;73:582-585.
- Osgood MP, Johnson AO. Lactose intolerance. In Glew RH, Rosenthal MD (eds). *Clinical studies in medical biochemistry*. 3rd ed. Oxford University Press; 2007. p. 266-277.
- Semenza G, Auricchio S, Mantei N. Small-intestinal disaccharidases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc. 2001. p. 1623-1650.
- Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB et al. National Institutes of Health consensus development conference: lactose intolerance and health. *Ann Inter Med* 2010;152(12):792-796.
- Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003;37:197-219.
- Swallow DM, Hollox EJ. Genetic polymorphism of intestinal lactase activity in adult humans. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc. 2001. p. 1651-1666.
- Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 2007;39:31-40.
- Warren JR. *Helicobacter – the ease and difficulty of a new discover*. Nobel Lecture; 2005.
- Woodfin BM, Arora S. Lactose intolerance. In Glew RH, Ninomiya Y (eds). *Clinical studies in medical biochemistry*. 2nd ed. Oxford University Press; 1997. p. 152-160.